

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a tamoxifenre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A toxicus epidermalis necrolysisre vonatkozó irodalomkutatási adatokat és a spontán jelentéseket áttekintve, beleértve néhány olyan esetet, ahol szoros időbeli kapcsolat volt, illetve a lehetséges hatásmechanizmus alapján, az értékelést vezető tagállam véleménye szerint a tamoxifen és toxicus epidermalis necrolysis között az ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a tamoxifen hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A tamoxifent tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírásának 4.4 pontjában a súlyos, bőrt érintő nemkívánatos reakciók (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) kockázatára vonatkozó figyelmeztetést fel kell tüntetni, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxicus epidermalis necrolysis is. A 4.8 pontban a „toxicus epidermalis necrolysis” mellékhatást ritka gyakorisággal fel kell sorolni. A betegájékoztatót is ennek megfelelően kell frissíteni.

Az örökletes angiooedema exacerbációjára vonatkozó irodalomkutatási adatokat és a spontán jelentéseket áttekintve, beleértve néhány olyan esetet, ahol szoros időbeli kapcsolat volt, valamint amikor a gyógyszer abbahagyására a mellékhatások megszűntek/javultak (positive de-challenge), és a lehetséges hatásmechanizmus alapján, az értékelést vezető tagállam véleménye szerint a tamoxifen és az örökletes angiooedema exacerbációja között az ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a tamoxifen hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A tamoxifen-kezelés során az örökletes angiooedema exacerbációjára vonatkozó figyelmeztetést kell feltüntetni az alkalmazási előírás 4.4 pontjában. Az alkalmazási előírás 4.8 pontjában az „örökletes angiooedema exacerbációja” mellékhatást kell felsorolni, nem ismert gyakorisággal. A betegájékoztatót is ennek megfelelően kell frissíteni.

A tamoxifennek és az aktív metabolitjainak az anyatejbe történő kiválasztódására és felhalmozódására vonatkozó irodalmi adatok alapján a vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a tamoxifen hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Az alkalmazási előírás 4.6 pontjában frissíteni kell a szoptatás alatt a tamoxifen alkalmazására vonatkozó figyelmeztetést.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A tamoxifenre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a tamoxifen hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, tamoxifent tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a

kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva):

Toxicus epidermalis necrolysis

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Az alábbi figyelmeztetést kell feltüntetni (amennyiben az alkalmazási előírás 4.4 pontjában még nem szerepel a súlyos, bőrt érintő nemkívánatos reakciók kockázata; severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

A [Gyógyszer neve]-kezeléssel összefüggésben életveszélyes vagy halálos kimenetelű, súlyos, bőrt érintő nemkívánatos reakciókat (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) jelentettek, például Stevens–Johnson-szindrómát és toxicus epidermalis necrolyst (TEN). A gyógyszer felírásakor a betegeket tájékoztatni kell a bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és a beteget szorosan monitorozni kell. Amennyiben ezekre a bőrreakciókra utaló jelek és tünetek mutatkoznak, a [Gyógyszer neve]-kezelést azonnal fel kell függeszteni, és fontolóra kell venni egyéb terápiás lehetőséget (szükség szerint). Amennyiben a [Gyógyszer neve] alkalmazásakor a betegnél olyan súlyos bőrreakciók alakulnak ki, mint a Stevens–Johnson-szindróma vagy a toxicus epidermalis necrolysis, a [Gyógyszer neve]-kezelést soha többé nem szabad újratekdeni ezeknél a betegeknél!

- 4.8 pont

Az alábbi mellékhatást kell felsorolni „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünete” szervrendszeri kategóriában, ritka gyakorisággal:

„Toxicus epidermalis necrolysis”

Betegtájékoztató

- 2 pont „Tudnivalók a <gyógyszer> alkalmazása előtt”

Figyelmeztetések és óvintézkedések – A <gyógyszer> fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A [Gyógyszer neve]-kezeléssel összefüggésben súlyos bőrreakciókat jelentettek, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxikus epidermalis nekrolízist is. Hagyja abba a [Gyógyszer neve] szedését, ha ezeknek a 4. pontban felsorolt súlyos bőrreakcióknak bármely tünetét észleli, és azonnal kérjen orvosi segítséget.

- 4 pont „Lehetséges mellékhatások”

„Hagyja abba a <gyógyszer> szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli. ”

Vöröses, bőrből nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös foltok a törzsön, gyakran hólyagokkal a középpontjukban, bőrhámlással, fekélyekkel a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szem körül. A súlyos bőrtünetek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek

előzhetik meg [Stevens–Johnson-szindróma; toxikus epidermális nekrolízis]– ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő.

A Stevens–Johnson-szindrómáról jelenleg szereplő adatokat a „Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)” felsorolásból az alábbiak szerint törölni kell:

- ~~Súlyos bőrkiütés, hólyagokkal vagy bőrhámlással és esetleg hólyagokkal a szájbán és az orrban (Stevens–Johnson-szindróma)~~

Az örökletes angiooedema exacerbatiója

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Az alábbi figyelmeztetést kell feltüntetni:

Örökletes angiooedemában szenvedő betegeknél a tamoxifen kiválthatja az angiooedema tüneteit vagy azok exacerbatióját okozhatja.

- 4.8 pont

Az alábbi mellékhatást kell felsorolni „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriában, „nem ismert gyakorisággal”:

„Örökletes angiooedema exacerbatiója”

Betegájékoztató

- 2 pont „Tudnivalók a <gyógyszer> alkalmazása előtt”

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A <gyógyszer> szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- **ha kórtörténetében örökletes angioödéma szerepel, mivel a [Gyógyszer neve] kiválthatja vagy súlyosbíthatja az örökletes angioödéma tüneteit. Ha olyan tüneteket tapasztal, mint az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata nyelési vagy légzési nehézségekkel, azonnal forduljon orvoshoz.**

- 4 pont „Lehetséges mellékhatások”

„Hagyja abba a <gyógyszer> szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli – lehet, hogy sürgős orvosi ellátásra van szüksége. ”

Az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata nyelési vagy légzési nehézségekkel (angioödéma). A [Gyógyszer neve] kiválthatja vagy súlyosbíthatja az örökletes angioödéma tüneteit.

A tamoxifen megjelenése és felhalmozódása az anyatejben

Alkalmazási előírás

- 4.6 pont

Az alábbi figyelmeztetést kell feltüntetni:

Szoptatás

Korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló adatok alapján, Nem ismert, hogy a **[Gyógyszer neve] és aktív metabolitjai** kiválasztódnak **és idővel felhalmozódnak** a humán anyatejben, ezért szoptatás alatt nem javasolt a kezelés. Vagy a szoptatást, vagy a **[Gyógyszer neve]**-kezelést kell abbahagyni, annak megfelelően, hogy az anyának mennyire van szüksége a terápiára.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2021. január CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. március 15.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. május 13.